

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 9 月 19 日 (19.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/072097 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/495, 31/551, 31/4164,
31/395, A61P 9/10, 3/10 // C07D 295/08, 243/04, 233/02,
245/02

2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02285

(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒103-
8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三
菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 12 日 (12.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-69552 2001 年 3 月 13 日 (13.03.2001) JP
特願2001-69553 2001 年 3 月 13 日 (13.03.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱
ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA
CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市
中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 喜多田 好 (KI-
TADA, Yoshimi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日
本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会
社 東京本社内 Tokyo (JP). 佐藤 尚哉 (SATO, Naoya)
[JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目

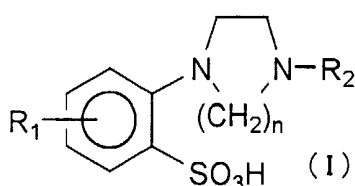
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES AND/OR PREVENTIVES FOR DIABETIC ISCHEMIC HEART DISEASES

(54) 発明の名称: 糖尿病由来虚血性心疾患の治療及び／または予防剤



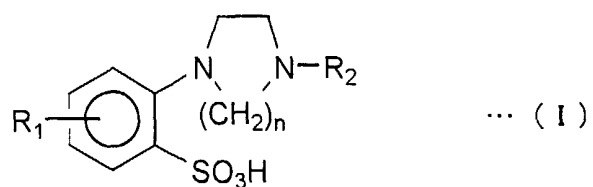
(57) Abstract: Remedies and/or preventives for heart failure or arrhythmia in diabetic ischemic heart diseases which contain, as the active ingredient, aminobenzenesulfonic acid derivatives represented by the following general formula (I), salts thereof or hydrates or solvates of the same: (I) wherein R₁ represents hydrogen, etc.; R₂ represents hydrogen, etc.; and n is an integer of 1 to 4; and remedies and/or preventives for diabetic ischemic heart diseases characterized by ameliorating disorders in heart functions in diabetic ischemic heart diseases.

[続葉有]



(57) 要約:

下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は例えば水素原子等を表し； R_2 は例えば水素原子等を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする糖尿病由来虚血性心疾患における心不全または不整脈の治療及び／または予防剤、並びに、糖尿病由来虚血性心疾患における心機能障害を改善することを特徴とする、糖尿病由来虚血性心疾患の治療及び／または予防剤に存する。

明 細 書

糖 尿 病 由 来 虚 血 性 心 疾 患 の 治 療 及 び / ま た は 予 防 剤

技 術 分 野

- 5 本 発 明 は、糖 尿 病 由 来 虚 血 性 心 疾 患 の 治 療 及 び / ま た
は 予 防 剤 に 関 し、よ り 詳 細 に は、特 定 の ア ミ ノ ベ ン ゼ ン
ス ル ホ ン 酸 誘 導 体 も し く は そ の 塩、ま た は そ れ ら の 水 和
物 も し く は 溶 媒 和 物 を 有 効 成 分 と し、糖 尿 病 由 来 虚 血 性
心 疾 患 に お け る 心 不 全 ま た は 不 整 脈 の 治 療 及 び / ま た は
10 予 防 剤、並 び に、糖 尿 病 由 来 虚 血 性 心 疾 患 に お け る 心 機
能 障 害 を 改 善 す る こ と を 特 徴 と す る 糖 尿 病 由 来 虚 血 性 心
疾 患 の 治 療 及 び / ま た は 予 防 剤 に 関 す る。

背 景 技 術

- 15 糖 尿 病 の 進 行 に 伴 い 心 筋 細 胞 が 障 害 を 受 け、や が て 心
筋 症、心 不 全 に 至 る こ と が 知 ら れ て い る。そ の 原 因 と し
て、心 筋 細 胞 内 の 筋 小 胞 体 か ら の カ ル シ ウ ム イ オ ン 漏 洩
が 発 生 し、細 胞 内 の 遊 離 カ ル シ ウ ム イ オ ン 濃 度 が 増 加 し
て 収 縮 弛 緩 障 害 や 不 整 脈 を 誘 発 す る と 考 え ら れ て い る。
20 従 っ て、筋 小 胞 体 か ら の カ ル シ ウ ム イ オ ン 漏 洩 を 抑 制 す
る 薬 剤 は、糖 尿 病 由 来 心 筋 症 で の 心 不 全 や 不 整 脈 に お い
て 高 い 治 療 効 果 が 期 待 さ れ る。し か し、現 在 ま で の と こ
ろ 直 接 筋 小 胞 体 か ら の カ ル シ ウ ム イ オ ン 漏 洩 を 抑 制 す
る 作 用 を 有 す る 薬 剤 は 知 ら れ て い な い の が 現 状 で あ っ た。
25 また、糖 尿 病 を 有 す る 患 者 は、虚 血 な ど に よ り ア シ ド
ー シ ス が 発 生 す る と そ れ に 対 す る 抵 抗 性 が 著 し く 減 弱 し
て い る。例 え ば、糖 尿 病 患 者 に、心 筋 梗 塞 な ど の 虚 血 性
心 疾 患 が 起 こ る と、重 度 の 心 不 全 に よ り 死 亡 率 は 顕 著 に
増 加 す る。こ の 原 因 と し て は ア シ ド ー シ ス に よ る 収 縮 蛋

白系に対するカルシウムイオン作用の低下に基づく心機能障害増悪効果が考えられる。その治療にあたっては、従来から強心剤による収縮力増加作用やACE阻害薬などによる心機能保護作用が期待されていた。しかしながら、強心剤のアシドーシスによる収縮力改善は期待されたほど効果が少なく、また、ACE阻害剤は心機能改善薬ではなくあくまでも心保護による二次的効果しか規定できないことから、心機能改善に対する効果は不十分であった。すなわち、糖尿病由来虚血性心疾患におけるアシドーシス抵抗性の心機能障害を改善する薬剤が期待されている。

ところで、心筋又は血管平滑筋の細胞内カルシウムイオンの過蓄積を抑制する作用を有するアミノベンゼンスルホン酸誘導体が知られている（特開平 3-7263 号公報）。これらの化合物については、 β 受容体刺激剤様の作用、 β 受容体遮断剤様の作用、またはカルシウムチャネル拮抗剤様の作用を有せずに心筋障害、心臓刺激伝導障害等を抑制または軽減し、虚血性心疾患、心不全、高血圧あるいは不整脈等に対して有用な予防または治療剤となりうることが開示されている（特開平 3-7263 号公報及び特開平 4-139127 号公報）。また、特開平 10-298077 号公報には、同化合物が心筋症病態下における心機能低下を顕著に改善する作用を有するとともに、突発性の心筋症において長期的に生存率を改善し、延命させる効果を有することが、さらに、国際公開公報 WO99/40919 号には、同化合物が心筋筋小胞体におけるカルシウムイオン取り込み促進作用を有し、心拡張障害の治療または予防に有用であることが開示されている。

しかしながら、これらの刊行物には、同化合物が、従

来の薬剤には見られなかった、糖尿病性虚血性心疾患における筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩を抑制する作用を有することに関しては、何ら示唆ないし教示されていない。また、同化合物が、従来の薬剤には見られな
5 かった、糖尿病性虚血性心疾患におけるアシドーシス抵抗性の心機能障害を改善する作用を有することに関しては、何ら示唆ないし教示されていない。

本発明は、糖尿病性虚血性心疾患における心機能障害を改善する薬剤を提供することを目的としている。より
10 具体的には、糖尿病性虚血性心疾患において、アシドーシス抵抗性の心機能障害を改善する薬剤を提供することにある。また、本発明は、糖尿病性虚血性心疾患における心不全または不整脈に対して治療及び／または予防剤となり得る医薬を提供することを目的としている。より
15 具体的には、糖尿病性虚血性心疾患において、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩を抑制する作用を有し、その結果糖尿病由来虚血性心疾患での心不全または不整脈に対して高い治療及び／または予防効果を有する医薬を提供することにある。

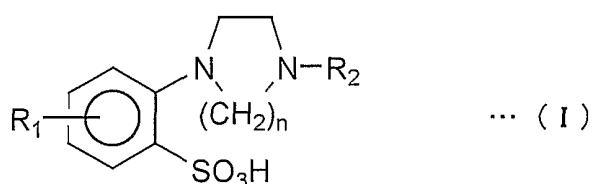
発明の開示

本発明者らは、上記した課題を達成すべく鋭意研究した結果、特定のアミノベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、それらの水和物または溶媒和物が、糖尿病性虚血性
25 心疾患において、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩を抑制する作用を有し、その結果糖尿病由来虚血性心疾患での心不全または不整脈に対して高い治療及び／または予防効果を有することを見い出し本発明を完成するに至った。また、アシドーシスによる心筋の収縮力の影響

を評価するには、直接カルシウムイオンの収縮蛋白系に
 対する作用で検討することが可能なスキンドファイバー
 標本が最も良い評価系であることに着目し、この標本を
 用いて特定のアミノベンゼンスルホン酸誘導体、その塩、
 5 それらの水和物または溶媒和物について評価した結果、
 これらの化合物が、糖尿病性虚血性心疾患において、ア
 シドーシス抵抗性の心機能障害を改善する作用を有し、
 その結果糖尿病由来虚血性心疾患における新しいタイプ
 の薬剤となり得ることを見出し本発明を完成するに至
 10 った。

すなわち本発明の要旨は、以下のとおりである。

1. 下記一般式 (I)



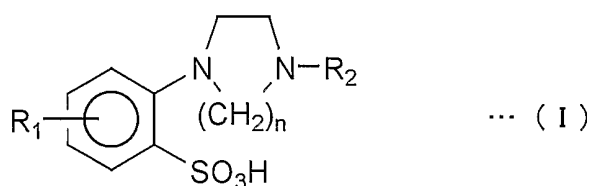
(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アル
 15 キル基、ハロゲン原子、または $C_6 - C_{12}$ のアリール基を
 表し； R_2 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、または
 シアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ のアルコキシ基、ハロゲ
 ン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる
 20 群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していても
 よい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整
 数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはそ
 の塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成
 25 分とする糖尿病由来虚血性心疾患における心不全または
 不整脈の治療及び／または予防剤。

2. 糖尿病由来虚血性心疾患が、糖尿病由来心筋症であることを特徴とする前記記載の治療及び／または予防剤。

3. 糖尿病由来虚血性心疾患における筋小胞体からのカルシウムイオンの漏洩を抑制することに基づくことを特徴とする前記記載の治療及び／または予防剤。

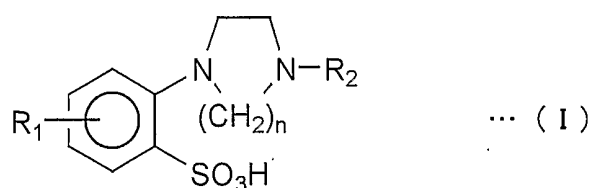
4. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または $C_6 - C_{12}$ のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩に基づく疾患の治療及び／または予防剤。

5. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 C_3

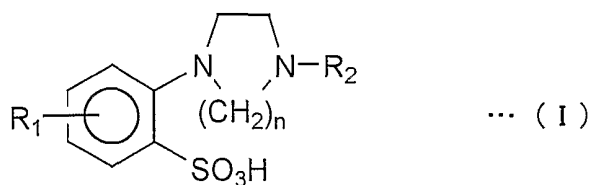
C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とし、糖尿病由来虚血性心疾患における心機能障害を改善することを特徴とする、糖尿病由来虚血性心疾患の治療及び／または予防剤。

6. 糖尿病由来虚血性心疾患が、糖尿病由来心筋症であることを特徴とする前記記載の治療及び／または予防剤。

7. 心機能障害が、アシドーシス抵抗性の心機能障害であることを特徴とする前記記載の治療及び／または予防剤。

8. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる

群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す）

5 で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、アシドーシス抵抗性の心機能障害に起因する疾患の治療及び／または予防剤。

9. R_1 の置換位置が 5 位である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

10 10. n が 2 である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

11. R_2 が水素原子、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、または、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、 $C_1 - C_3$ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である前記
15 11. R_2 が水素原子及び $C_1 - C_3$ のアルコキシ基から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

12. R_2 が水素原子及び $C_1 - C_3$ のアルコキシ基から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である前記いずれかに記載の
20 12. R_2 が水素原子である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

13. R_2 が水素原子である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

14. R_1 が水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_5 - C_6$ のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロ
25 ゲン原子、またはフェニル基である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

15. R_1 が $C_1 - C_3$ のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基である前記いずれかに記載の治療及び／または予

防 薬。

16. R_1 がメチル基またはプロピル基である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

17. 有効成分が、下記化合物から選ばれる前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

10 5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

15 5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-ブロモ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

20 5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

25 5-n-プロピル-2-[4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン酸

18. 有効成分が、下記化合物から選ばれる前記記載の

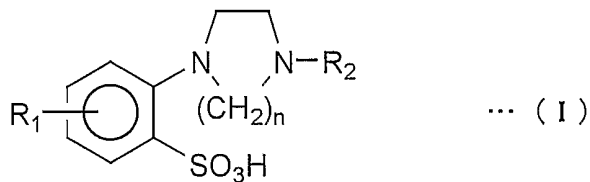
治療及び／または予防薬。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸

19. 有効成分が、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物である前記いずれかに記載の治療及び／または予防薬。

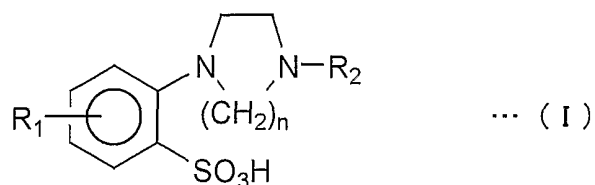
20. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる1または2以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は1から4の整数を表す)

20 で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、糖尿病由来虚血性心疾患における筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩抑制剤。

21. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または $C_6 - C_{12}$ のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、糖尿病由来虚血性心疾患におけるアシドーシス抵抗性の心機能障害改善剤。

22. R_1 の置換位置が 5 位である前記記載の薬剤。

23. n が 2 である前記いずれかに記載の薬剤。

24. R_2 が水素原子、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、または、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、 $C_1 - C_3$ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である前記いずれかに記載の薬剤。

25. R_2 が水素原子及び $C_1 - C_3$ のアルコキシ基から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である前記いずれかに記載の薬剤。

26. R_2 が水素原子である前記いずれかに記載の薬剤。

27. R_1 が水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_5-C_6 のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、またはフェニル基である前記いずれかに記載の薬剤。

5 28. R_1 が C_1-C_3 のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基である前記いずれかに記載の薬剤。

29. R_1 がメチル基またはプロピル基である前記いずれかに記載の薬剤。

10 30. 有効成分が、下記化合物から選ばれる前記記載の薬剤。

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

15 5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

20 5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-ブロモ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

25 5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5 - n - プロピル - 2 - [4 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸 ;

5 5 - n - プロピル - 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸

3 1 . 有効成分が、下記化合物から選ばれる前記記載の薬剤。

5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

10 5 - n - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸

3 2 . 有効成分が、5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸一水和物である前記いずれかに記載の薬剤。

15

図面の簡単な説明

第 1 図は、正常ラット及び糖尿病由来心筋症ラットにおける筋小胞体からの Ca 漏洩を示す図である。

20 第 2 図は、正常ラット及び糖尿病由来心筋症ラットにおける筋小胞体からの Ca 漏洩における MCC - 135 の効果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を更に詳細に説明する。

25 本発明においては、糖尿病由来虚血性心疾患、具体的には、糖尿病由来心筋症での心不全や不整脈に対する治療及び／予防効果を有する薬剤を提供する。上記のように、糖尿病由来心筋症等の糖尿病由来虚血性心疾患では、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩が発生しており、

細胞内の遊離カルシウムイオン濃度が増加して収縮弛緩障害や不整脈を誘発すると考えられている。以下の実施例に示すように、上記一般式（I）で表される化合物は、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩を抑制する作用を有するため、糖尿病由来虚血性心疾患での心不全や不整脈、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩に基づく疾患に対して治療及び／または予防効果を有する。

また、本発明においては、糖尿病由来虚血性心疾患、具体的には、糖尿病由来心筋症での心機能障害を改善する薬剤を提供する。上記のように、糖尿病患者に心筋梗塞などの虚血性心疾患が起こると、重度の心不全により死亡率が顕著に増加するが、この原因は、アシドーシスによる収縮蛋白系に対するカルシウムイオン作用の低下に基づく心機能障害増悪効果が原因と考えられている。

以下の実施例に示すように、上記一般式（I）で表される化合物は、糖尿病由来心筋症においてアシドーシスによる収縮蛋白系に対するカルシウムイオン作用の低下をブロックするため、糖尿病由来虚血性心疾患での心機能障害改善剤として、糖尿病由来虚血性心疾患、アシドーシス抵抗性の心機能障害に起因する疾患に対して治療及び／または予防効果を有する。

本発明の薬剤の有効成分としては、上記一般式（I）で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくはそれらの溶媒和物が挙げられる。上記一般式（I）中、 R_1 で定義される C_1-C_6 のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、

ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。 C_3-C_7 のシクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基としては、例えば、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。ハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。 C_6-C_{12} のアリー

5 ル基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

10

R_1 の好ましい例として、水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_5-C_6 のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはフェニル基が挙げられ、さらに好ましい例として、 R_1 が C_1-C_3 のアルキル基、

15 シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基が挙げられ、特にメチル基またはプロピル基であることが好ましい。

R_2 で定義される C_1-C_6 のアルキル基としては、例えば、上記 R_1 で定義したようなアルキル基が挙げられる。 C_7-C_{12} のアラルキル基としては、例えば、ベンジ

20 ル基、フェネチル基、ナフチルメチル基等が挙げられる。このアラルキル基は、シアノ基；ニトロ基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ

25 基、ヘキシルオキシ基等の C_1-C_6 のアルコキシ基；上記 R_1 で定義したようなハロゲン原子；上記 R_1 で定義したようなアルキル基及びアミノ基からなる群から選ばれる1または2個以上の置換基を有していてもよい。

R_2 の好ましい例としては、水素原子、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、並びに、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、 $C_1 - C_3$ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していても良い $C_7 - C_{12}$ のアラ

5 アルキル基が、さらに好ましい例としては、 R_2 が水素原子または $C_1 - C_3$ のアルコキシ基から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していても良い $C_7 - C_{12}$ のアラ

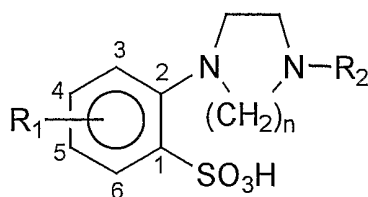
 ルキル基が挙げられ、特に、水素原子であることが好ましい。

10 また、上記一般式 (I) 中、 n としては 2 であることが好ましい。

 なお、本発明における好適な具体例としては、下記表 1 及び表 2 に示す化合物を挙げることができる。

16

表 1



化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
1	—	H	2	H
2	3	—CH ₃	2	H
3	3	—CH ₂ CH ₃	2	H
4	3	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
5	3	—CH(CH ₃) ₂	2	H
6	3	—(CH ₂) ₃ CH ₃	2	H
7	4	—CH ₃	2	H
8	4	—CH ₂ CH ₃	2	H
9	4	—(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H
10	4	—CH(CH ₃) ₂	2	H
11	4	—(CH ₂) ₃ CH ₃	2	H
12	5	—CH ₃	2	H
13	5	—CH ₂ CH ₃	2	H
14	5	—(CH ₂) ₂ CH ₃	2	H
15	5	—CH(CH ₃) ₂	2	H

表 1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
16	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	H
17	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	H
18	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	H
19	6	$-CH_3$	2	H
20	6	$-CH_2CH_3$	2	H
21	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	H
22	-	H	2	$-CH_3$
23	3	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
24	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
25	3	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
26	3	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
27	4	$-CH_3$	2	$-CH_3$
28	4	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
29	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
30	5	$-CH_3$	2	$-CH_3$
31	5	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$

表 1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
32	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
33	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
34	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
35	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-CH_3$
36	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-CH_3$
37	6	$-CH_3$	2	$-CH_3$
38	6	$-CH_2CH_3$	2	$-CH_3$
39	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_3$
40	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_3$
41	6	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-CH_3$
42	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
43	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
44	5	$-CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
45	5	$-CH_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
46	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
47	5	$-CH(CH_3)_2$	2	$-(CH_2)_2CH_3$

表 1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
48	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
49	5	$-(CH_2)_5CH_3$	2	$-(CH_2)_2CH_3$
50	—	H	2	$-(CH_2)_2CH_3$
51	—	H	2	$—CH_2—$ 
52	3	$—CH_3$	2	$-(CH_2)_2—$ 
53	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
54	4	$—CH_3$	2	$-(CH_2)_3—$ 
55	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
56	5	$—CH_3$	2	$—CH_2—$ 
57	5	$—CH_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
58	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
59	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$ 
60	5	$-(CH_2)_3CH_3$	2	$—CH_2—$ 
61	5	$-(CH_2)_4CH_3$	2	$-(CH_2)_3—$ 

表 1 つづき

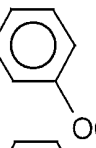
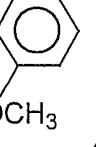
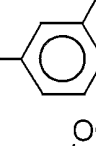
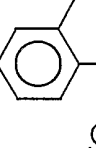
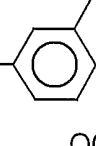
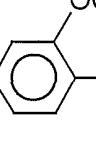
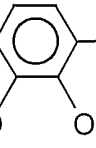
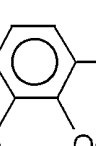
化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
62	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
63	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$ 
64	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—CH_2—$ 
65	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—(CH_2)_4—$ 
66	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
67	5	$—CH(CH_3)_2$	2	$—(CH_2)_2—$ 
68	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
69	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
70	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 
71	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$—CH_2—$ 

表 1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
72	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$  $-CH_3$
73	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-CH_3$
74	6	$-CH(CH_3)_2$	2	$-CH_2-$  $-CH_3$
75	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
76	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
77	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
78	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-Cl$
79	3	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-OCH_3$
80	4	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-OCH_3$
81	5	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-(CH_2)_2-$  $-OCH_3$
82	6	$-(CH_2)_2CH_3$	2	$-CH_2-$  $-OCH_3$
83	-	H	3	H
84	5	$-CH_3$	3	H

表 1 つづき

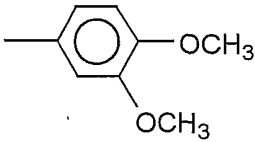
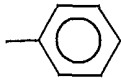
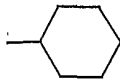
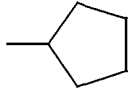
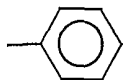
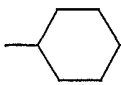
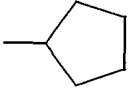
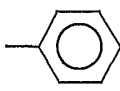
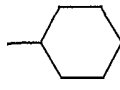
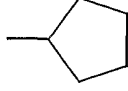
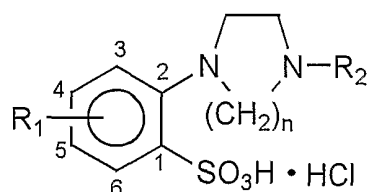
化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
85	5	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3	H
86	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	H
87	5	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3	H
88	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	H
89	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	$-\text{CH}_3$
90	5	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	3	
91	5		2	H
92	5	$-\text{F}$	2	H
93	5	$-\text{Cl}$	2	H
94	5	$-\text{Br}$	2	H
95	5	$-\text{CF}_3$	2	H
96	5		2	H
97	5		2	H
98	5		2	$-\text{CH}_3$
99	5	$-\text{Cl}$	2	$-\text{CH}_3$

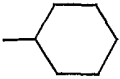
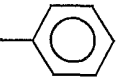
表 1 つづき

化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
100	5	—Br	2	—CH ₃
101	5	—CF ₃	2	—CH ₃
102	5		2	—CH ₃
103	5		2	—CH ₃
104	5		2	—CH ₂ — 
105	5	—Cl	2	—CH ₂ — 
106	5	—Br	2	—CH ₂ — 
107	5	—CF ₃	2	—CH ₂ — 
108	5		2	—CH ₂ — 
109	5		2	—CH ₂ — 

24

表 2



化合物 No.	R ₁ の置換 位置	R ₁	n	R ₂
110	5	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	H
111	5	-CH(CH ₃) ₂	2	H
112	5		2	H
113	5		2	H
114	5	-Cl	2	H
115	5	-Br	2	H
116	5	-CF ₃	2	H

上記表 1 及び表 2 中、R₁ の置換位置が 5 位である化合物が好ましく、さらに好適な化合物としては以下の化合物が挙げられる。

5 5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - トリフルオロメチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

10 5 - n - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - フェニル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - クロロ - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスル

ホン酸；

5 - ブロモ - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸；

5 - iso - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸；

5 - シクロヘキシル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸；

5 - n - プロピル - 2 - (1 - ホモピペラジニル) ベンゼンスルホン酸；

10 5 - n - プロピル - 2 - [4 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸；

5 - n - プロピル - 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸

15 なお、上記の化合物のうち、特に好ましい例としては、5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸及び 5 - n - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸が挙げられる。

また上記で挙げた化合物の薬学的に許容されうる塩類
20 も本発明の範囲に包含される。上記化合物の塩類としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリエチルアミン塩等の低級アルキルアミン塩、2 - ヒドロキシ
25 エチルアミン塩、ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミン塩、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩、N - メチル - D - グルカミン塩等のヒドロキシ低級アルキルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等のシクロアルキルアミン塩、N , N - ジベンジルエチレンジアミン塩

等のベンジルアミン塩、ジベンジルアミン塩等のアミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；または、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

- 5 なお、塩や遊離形態の化合物の他、これらの任意の水和物あるいは溶媒和物を本発明の医薬の有効成分として用いても良い。上記化合物の溶媒和物を形成しうる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン
10 等が挙げられる。

本発明の有効成分としては、5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物が最も好ましいものとして挙げられる。

- 15 上記一般式(I)で示されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体は公知の化合物であり、例えば特開平3-7263号及び特開平9-221479号各号公報、欧州特許出願公開公報390654号及び779283号、並びに、米国特許公報5053409号及び5990113号等に記載の方法により、容易に合成することができ、
20 当業者が容易に入手することができる化合物である。

- 25 本発明の治療及び／または予防剤は、常法によりヒトに経口または非経口で適用される。経口投与のための剤形としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等が挙げられる。また、非経口投与のための剤形としては、注射剤、坐剤、経皮剤等が挙げられる。

本発明の有効成分は、上記剤形中において、固体、もしくは液体の医薬用担体または賦形剤、安定剤、潤滑剤、甘味剤、保存剤、懸濁化剤等の通常用いられる医薬用添

加剤とともに含まれており、治療上または予防上の有効成分の担体成分に対する含有割合は1重量%～90重量%の範囲が好ましい。

用いられる固体成分の例としては、乳糖、白陶土、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウム等が挙げられる。液状担体の例としては、シロップ、グリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

有効成分として用いる物質の投与量は、治療や予防の目的、治療または予防すべき疾患の種類、患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜各有効成分毎に決定すればよいが、上記一般式(I)で表される化合物を代表例とすると、通常の場合、成人一日あたり経口投与により0.01mg～1000mg程度を投与することができる。このような投与量を1日あたり1～数回に分けて投与するのが望ましい。

20

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。なお、以下の実施例で示した5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物(以下、「MCC-135」と称することもある)は特開平9-221479号公報の例1に記載の方法に従って製造したものを使用した。

25

実施例 1

(実験方法)

糖尿病性心筋症は、7週齢のウィスター系ラットにストレプトゾトシン（シグマ社より購入、以下「STZ」と称することもある）40 mg / kg を尾静脈投与することにより作製した（J. Exp. Med., 1979, 149: 623-631）。STZ投与5から6ヶ月後に重篤な心機能障害が観察されることから（Malone JI, Schocken DD, Morrison AD, Gilbert-Barness E, Diabetic cardiomyopathy and carnitine deficiency, J-Diabetes-Complications, 1999, 13(2):86-90）、本実験ではSTZ投与7ヶ月後のラットを実験に供した。STZ投与7ヶ月後にラットを撲殺して心臓を摘出し、Kitadaらの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987, 243:633-638）に準じて以下の実験を行った。即ち、STZ投与7ヶ月後及びその対照ラットから摘出した心臓の乳頭筋をサポニン処理しスキンドファイバー標本を作成した。この標本をCa（カルシウムイオン）フリーのバッファー溶液からpCa6.7を含む溶液に換え、筋小胞体に一定量のCaをATP存在可で取り込ませた。次に、5-メチル-2-（1-ピペラジニル）ベンゼンスルホン酸一水和物（以下「MCC-135」と称することもある）またはその溶媒を含むバッファーに換えて2分間放置し、この期間にCaの筋小胞体からの漏洩が起こる。そこで50 mMカフェインにより残存している小胞体中のCaを全部放出させて、その時に発生する張力を指標とし、MCC-135投与群とその対照群とで、張力に差があるか否かを比較した。

(結果)

第1図は、正常ラット（第1図中の「Normal」）及び糖尿病由来心筋症ラット（第1図中の「Diabetic」）（いずれ

も $N = 7$) における筋小胞体からの Ca 漏洩を示す図である。糖尿病由来心筋症ラットにおける正常ラットに対する t - 検定による P は 0.01 未満であった (図中 $**$)。第 1 図に示したように、糖尿病由来心筋症では筋小胞体からの Ca 漏洩が顕著に観察された。

第 2 図は、正常ラット (第 2 図中左の「Normal」) 及び糖尿病由来心筋症ラット (第 2 図中右の「Diabetic」) (いずれも $N = 7$) における筋小胞体からの Ca 漏洩における MCC-135 の効果を示す図である。図中、糖尿病由来心筋症ラットにおけるコントロールに対する one way ANOVA 分析及び Dunnett 検定による P は、 MCC-135 10^{-6} M 投与群では 0.01 未満 (図中 $**$)、 MCC-135 10^{-5} M 投与群では 0.001 未満であった (図中 $***$)。正常ラットの心筋筋小胞体では Ca 漏洩が起こっておらず、このような状態では MCC-135 (投与量: $10^{-7} \sim 10^{-5}$ M) は作用しなかったのに対し、糖尿病由来心筋症で起こっている筋小胞体からの Ca 漏洩を MCC-135 が濃度依存的に抑制した。

(結論)

糖尿病由来心筋症では筋小胞体からの Ca 漏洩が増加しており、これが心不全や不整脈の原因と考えられる。糖尿病由来心筋症は、従来の治療薬に対し抵抗性をもっているが、その原因としては、従来の薬剤には直接筋小胞体からの Ca 漏洩を抑制する作用がないことが考えられ、その結果臨床での有効性に至らないと推察される。上記のように MCC-135 は濃度依存的に筋小胞体からの Ca 漏洩を抑制したことから、従来には存在しない新しいタイプの治療及び／または予防薬として使用できることが明らかである。

実施例 2

(実験方法)

糖尿病性心筋症モデルは、実施例 1 と同様にして作製し、実施例 1 と同様にして S T Z 投与 7 ヶ月後のラットを実験に供した。S T Z 投与 7 ヶ月後にラットを撲殺して心臓を摘出し、実施例 1 と同様の Kitada らの方法に準じて以下の実験を行った。即ち、摘出した心臓は氷冷 K r e b s - H e n s e l e i t 溶液中にて左心室筋内の乳頭筋を取り、これをマグヌス法にて収縮弛緩の機能を測定し、また、乳頭筋の一部はサポニン処理によるスキンドファイバー法により種々のカルシウムイオン (Ca) 濃度と収縮力の反応作用から機能解析を行った。アシドーシスは溶液の p H を正常の 7 . 0 から 6 . 6 に低下することにより作製した。種々の濃度の Ca と収縮力の反応関係の変化が M C C - 1 3 5 存在下及び非存在下でどのように変化するかを検討した。

(結果)

表 3 は S T Z モデルによる血糖値を示している。明らかに S T Z 投与により血中のグルコース量は顕著に増加した (約 4 倍増加)。また、S T Z 投与により、体重低下、心肥大 (左心室重量 / 体重の比の増加)、肺鬱血 (肺重量 / 体重の比の増加) が観察され、これらの変化は心筋症、心不全の病態に類似している。なお、表 1 中、** は正常ラットに対する t-検定による P が 0 . 0 1 未満、** * は 0 . 0 0 1 未満を示す。

表 3 S T Z モデルによる血糖値

	正常ラット (n = 7)	糖尿病性心筋症 ラット (n = 7)
血漿中のグルコース 量 (mg/dL)	1 6 4 ± 1 0	6 3 6 ± 3 2 ***
体重 (g)	4 2 4 ± 8	1 3 0 ± 9 ***
左心室重量 (mg)	6 8 4 ± 8	3 7 3 ± 2 4 ***
右心室重量 (mg)	1 5 9 ± 5	8 9 ± 4 ***
肺重量 (mg)	1 . 4 6 ± 0 . 0 5	1 . 1 3 ± 0 . 1 0 **
左心室重量 / 体重 (× 10 ⁻³)	1 . 6 2 ± 0 . 0 3	2 . 8 8 ± 0 . 0 8 ***
右心室重量 / 体重 (× 10 ⁻⁴)	3 . 7 4 ± 0 . 0 6	6 . 9 4 ± 0 . 2 6 ***
肺 / 体重 (×10 ⁻³)	3 . 4 6 ± 0 . 1 5	8 . 7 1 ± 0 . 5 7 ***

表 4 は正常ラット及び糖尿病由来心筋症ラットの心筋
 に対するアシドーシスの影響と MCC-135 の作用を
 5 示している。正常心臓では、アシドーシスにより Ca 感受
 性低下 (表 4 中の pCa50) とクロスブリッジ相互作用 (表
 4 中の Maximum Force) の低下が起こっていた。糖尿病
 由来心筋症では、アシドーシスにより正常心臓で見られ
 たクロスブリッジ相互作用の低下がさらに増強された。
 10 静止時張力 (表 4 中の Resting Force) は糖尿病由来心
 筋症では増加するがアシドーシスにより抑制された。正
 常心臓におけるアシドーシスの作用に対して MCC-1
 3 5 は影響を与えなかったが、糖尿病由来心筋症におけ
 るアシドーシスの作用は MCC-135 によりブロック
 15 された。なお、表 4 中の Hill n は Hill 係数 (Ca と収
 縮蛋白系の協同作用) を表し、* はコントロールに対す
 る P が 0.05 未満、** はコントロールに対する P が
 0.01 未満、*** はアシドーシスに対する P が 0.

0.1未満、****は正常ラットにおけるコントロールに対するPが0.01未満を示す。

5 表4 正常ラット及び糖尿病由来心筋症ラットにおける各種パラメータの比較

	PCa50	Hilln	Maximum Force (mN/mm ²)	Resting Force (mN/mm ²)
正常ラット コントロール (pH 7.0)	5.50 ± 0.01	2.21 ± 0.11	0.453±0.037	0±0
正常ラット アシドーシス (pH 6.6)	5.43 ± 0.01 **	3.19 ± 0.45 **	0.377±0.021**	0±0 n.s
正常ラット アシドーシス (pH 6.6) + 1 μM MCC-135	5.43 ± 0.01 **	3.17 ± 0.42 **	0.371±0.027**	0±0 n.s
心筋症ラット コントロール (pH 7.0)	5.54 ± 0.03 ****	2.07 ± 0.09	0.328 ±0.019****	0.004 ± 0.000*** *
心筋症ラット アシドーシス (pH 6.6)	5.58 ± 0.05 n.s	2.23 ± 0.41 n.s	0.249 ±0.019**	0.002 ± 0.002*
心筋症ラット アシドーシス (pH 6.6) + 1 μM MCC-135	5.55 ± 0.07 n.s	2.12 ± 0.20 n.s	0.286 ±0.020**, ***	0.000 ± 0.000**, ***

(結 論)

糖尿病由来心筋症ではアシドーシスによる収縮力障害の増悪が観察され、その要因として収縮蛋白系自身のCa反応性の低下が重要である。上記の結果より、MCC-135がアシドーシスによるその増悪効果を抑制したことから、MCC-135がクロスブリッジ相互作用のアシドーシスによる低下に直接作用して心機能を改善していることがわかる。細胞内Ca濃度増加作用を有する既存薬では糖尿病由来心筋症の心機能改善に対して有効性が期待できないことから、上記の結果で示されたように、収縮蛋白系自身のCa反応性の低下をブロックするMCC-135は、従来には存在しない新しいタイプの糖尿病由来心疾患の治療及び／または予防薬として使用できることが明らかである。

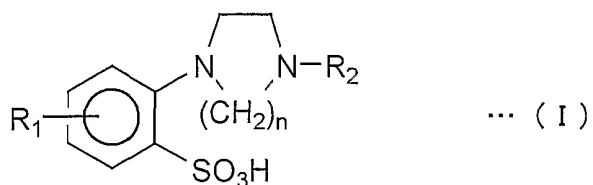
産業上の利用分野

本発明によれば、従来糖尿病由来虚血性心疾患に使用されていた薬剤には見られない、アシドーシス抵抗性の心機能改善作用を有する新しいタイプの薬剤が提供可能であり、本発明の薬剤は、糖尿病由来虚血性心疾患の治療及び／または予防剤として有用である。

なお、本出願は、日本特許出願 特願 2001-69552号及び特願 2001-69553号を優先権主張して出願されたものである。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I)



- 5 (式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)
- 10

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする糖尿病由来虚血性心疾患における心不全または不整脈の治療及び／または予防剤。

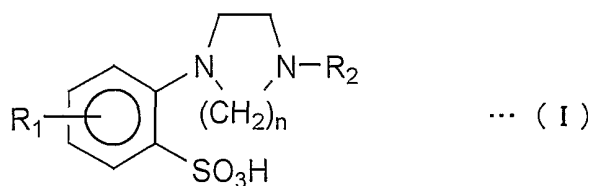
15

2. 糖尿病由来虚血性心疾患が、糖尿病由来心筋症であることを特徴とする請求項 1 記載の治療及び／または予防剤。

20

3. 糖尿病由来虚血性心疾患における筋小胞体からのカルシウムイオンの漏洩を抑制することに基づくことを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の治療及び／または予防剤。

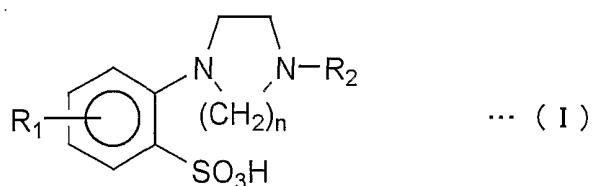
25 4. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩に基づく疾患の治療及び／または予防剤。

5. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していても

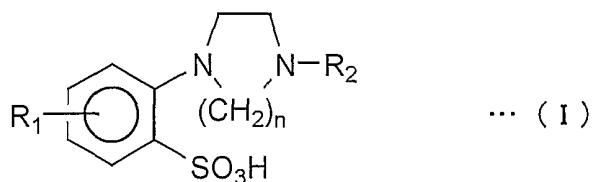
よい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す）

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とし、糖尿病由来虚血性心疾患における心機能障害を改善することを特徴とする、糖尿病由来虚血性心疾患の治療及び／または予防剤。

6. 糖尿病由来虚血性心疾患が、糖尿病由来心筋症であることを特徴とする請求項 5 記載の治療及び／または予防剤。

7. 心機能障害が、アシドーシス抵抗性の心機能障害であることを特徴とする請求項 5 または 6 に記載の治療及び／または予防剤。

8. 下記一般式 (I)



(式中、 R_1 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_3 - C_7$ のシクロアルキル基、 $C_1 - C_4$ のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または $C_6 - C_{12}$ のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 $C_1 - C_6$ のアルコキシ基、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す)

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成

分とする、アシドーシス抵抗性の心機能障害に起因する疾患の治療及び／または予防剤。

9. R_1 の置換位置が 5 位である請求項 1 から 8 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

5 10. n が 2 である請求項 1 から 9 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

11. R_2 が水素原子、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、または、 $C_1 - C_3$ のアルキル基、 $C_1 - C_3$ のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していても良い $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である請求項 1 から 10 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

12. R_2 が水素原子及び $C_1 - C_3$ のアルコキシ基から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していても良い $C_7 - C_{12}$ のアラルキル基である請求項 1 から 11 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

13. R_2 が水素原子である請求項 1 から 12 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

14. R_1 が水素原子、 $C_1 - C_6$ のアルキル基、 $C_5 - C_6$ のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、またはフェニル基である請求項 1 から 13 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

15. R_1 が $C_1 - C_3$ のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基である請求項 1 から 14 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

16. R_1 がメチル基またはプロピル基である請求項 1 から 15 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

17. 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項 1 か

ら 8 のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - トリフルオロメチル - 2 - (1 - ピペラジニル)
5 ベンゼンスルホン酸 ;

5 - n - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - フェニル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

10 5 - クロロ - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - ブロモ - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - iso - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼ
15 ンスルホン酸 ;

5 - シクロヘキシル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - n - プロピル - 2 - (1 - ホモピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

20 5 - n - プロピル - 2 - [4 - (2 , 3 , 4 - トリメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸 ;

5 - n - プロピル - 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸

25 18 . 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項 17 記載の治療及び／または予防薬。

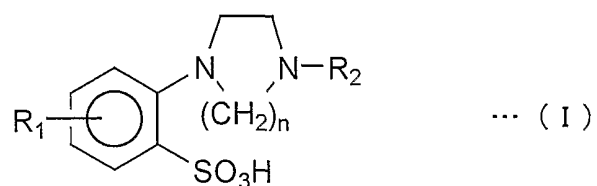
5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスルホン酸 ;

5 - n - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼ

ンスルホン酸

19. 有効成分が、5-メチルー2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸一水和物である請求項1から18のいずれかに記載の治療及び／または予防薬。

5 20. 下記一般式(I)



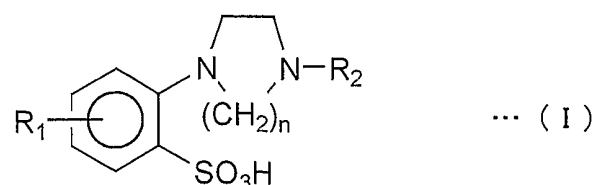
(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる1または2以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は1から4の整数を表す)

10

15

で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、糖尿病由来虚血性心疾患における筋小胞体からのカルシウムイオン漏洩抑制剤。

20 21. 下記一般式(I)



(式中、 R_1 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_3-C_7 のシクロアルキル基、 C_1-C_4 のハロゲン化アル

キル基、ハロゲン原子、または C_6-C_{12} のアリール基を表し； R_2 は水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、またはシアノ基、ニトロ基、 C_1-C_6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、 C_1-C_6 のアルキル基、及びアミノ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基を表し； n は 1 から 4 の整数を表す）

10 で表されるアミノベンゼンスルホン酸誘導体もしくはその塩、またはそれらの水和物もしくは溶媒和物を有効成分とする、糖尿病由来虚血性心疾患におけるアシドーシス抵抗性の心機能障害改善剤。

22. R_1 の置換位置が 5 位である請求項 20 または 21 に記載の薬剤。

15 23. n が 2 である請求項 20 から 22 のいずれかに記載の薬剤。

24. R_2 が水素原子、 C_1-C_3 のアルキル基、または、 C_1-C_3 のアルキル基、 C_1-C_3 のアルコキシ基及びハロゲン原子から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基である請求項 20 から 23 のいずれかに記載の薬剤。

25 25. R_2 が水素原子及び C_1-C_3 のアルコキシ基から選ばれる 1 または 2 以上の置換基を有していてもよい C_7-C_{12} のアラルキル基である請求項 20 から 24 のいずれかに記載の薬剤。

26. R_2 が水素原子である請求項 20 から 25 のいずれかに記載の薬剤。

27. R_1 が水素原子、 C_1-C_6 のアルキル基、 C_5-C_6 のシクロアルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、またはフェニル基である請求項 20 から 26

のいずれかに記載の薬剤。

28. R_1 が C_1-C_3 のアルキル基、シクロヘキシル基、トリフルオロメチル基、塩素原子、臭素原子またはフェニル基である請求項20から27のいずれかに記載の薬剤。

29. R_1 がメチル基またはプロピル基である請求項20から28のいずれかに記載の薬剤。

30. 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項20または21に記載の薬剤。

10 5-メチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-トリフルオロメチル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

15 5-n-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-フェニル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-クロロ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

20 5-ブロモ-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-iso-プロピル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

25 5-シクロヘキシル-2-(1-ピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-(1-ホモピペラジニル)ベンゼンスルホン酸；

5-n-プロピル-2-[4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)-1-ピペラジニル]ベンゼンスルホン

酸；

5 - n - プロピル - 2 - [4 - (3 , 4 - ジメトキシベンジル) - 1 - ピペラジニル] ベンゼンスルホン酸

3 1 . 有効成分が、下記化合物から選ばれる請求項 3 0
5 記載の薬剤。

5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼンスル
ホン酸；

5 - n - プロピル - 2 - (1 - ピペラジニル) ベンゼ
ンスルホン酸

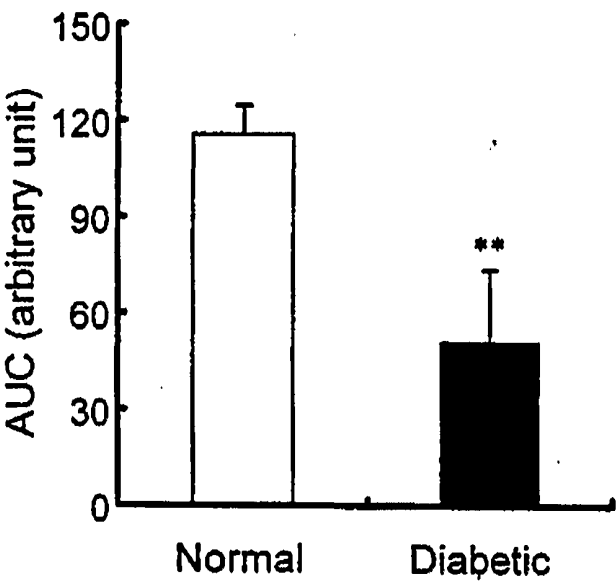
10 3 2 . 有効成分が、5 - メチル - 2 - (1 - ピペラジニ
ル) ベンゼンスルホン酸 一水和物である請求項 2 0 か
ら 3 1 のいずれかに記載の薬剤。

15

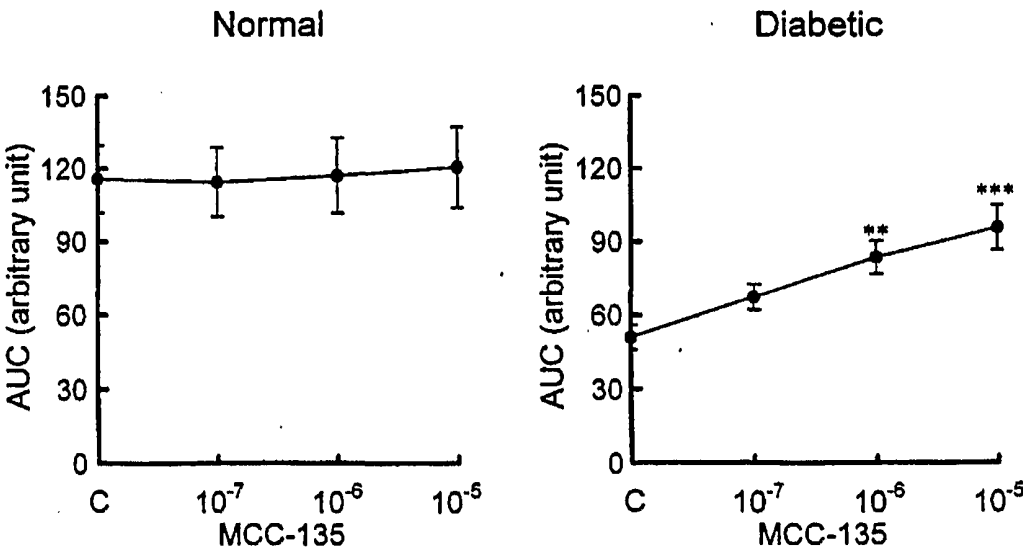
20

25

第 1 図



5 第 2 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02285

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/495, 551, 4164, 395, A61P9/10, 3/10//C07D295/08, 243/04, 233/02, 245/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁷ A61K31/495, 551, 4164, 395, A61P9/10, 3/10, C07D295/08, 243/04, 233/02, 245/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	EP 390654 A1 (Mitsubishi Kasei Corp.), 30 October, 1990 (30.10.90), Full text & JP 03-007263 A & US 5053409 A & CA 2013037 A	1-32		
X	EP 779283 A1 (Mitsubishi Chemical Corp.), 18 June, 1997 (18.06.97), Full text & JP 09-221479 A & US 5990113 A & CA 2192731 A & CN 1202488 A	1-32		
X	JP 10-298077 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 10 November, 1998 (10.11.98), Full text (Family: none)	1-32		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 30 May, 2002 (30.05.02)		Date of mailing of the international search report 18 June, 2002 (18.06.02)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02285

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1062948 A1 (Mitsubishi Chemical Corp.), 27 December, 2000 (27.12.00), Full text & WO 99/40919 A1 & CA 2320627 A & US 2002/028822 A	1-32
P, X	SATOH, Naoya et al., Lusitropic effect of MCC-135 is associated with improvement of sarcoplasmic reticulum function in ventricular muscles of rats with diabetic cardiomyopathy, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2001), Vol.298, No.3, pages 1161 to 1166	1-32

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/495, 551, 4164, 395, A61P9/10, 3/10 //
C07D295/08, 243/04, 233/02, 245/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/495, 551, 4164, 395, A61P9/10, 3/10,
C07D295/08, 243/04, 233/02, 245/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 390654 A1 (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 1990.10.30 全文 &JP 03-007263 A &US 5053409 A &CA 2013037 A	1-32
X	EP 779283 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION) 1997.06.18 全文 &JP 09-221479 A &US 5990113 A &CA 2192731 A &CN 1202488 A	1-32

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.05.02

国際調査報告の発送日

08.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳子

4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 10-298077 A (三菱化学株式会社) 1998. 11. 10 全文 (ファミリーなし)	1-32
X	EP 1062948 A1 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION) 2000. 12. 27 全文 &WO 99/40919 A1 &CA 2320627 A &US 2002/028822 A	1-32
PX	SATOH, Naoya et al., Lusitropic effect of MCC-135 is associated with improvement of sarcoplasmic reticulum function in ventricular muscles of rats with diabetic cardiomyopathy, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, (2001), Vol. 298, No. 3, p. 1161-1166	1-32